

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
G 01 N 35/02  
33/543

識別記号 庁内整理番号  
D 7708-2 J  
R 7906-2 J

④ 公開 平成4年(1992)2月17日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全6頁)

⑭ 発明の名称 試薬容器攪拌システム

⑮ 特 願 平2-158187

⑯ 出 願 平2(1990)6月14日

⑰ 発 明 者 松 本 浩 二 栃木県大田原市下石上1385番の1 株式会社東芝那須工場内

⑱ 発 明 者 六 川 玖 治 栃木県大田原市下石上1385番の1 株式会社東芝那須工場内

⑲ 発 明 者 井 上 守 人 栃木県大田原市下石上1385番の1 株式会社東芝那須工場内

⑳ 出 願 人 株 式 会 社 東 芝 神奈川県川崎市幸区堀川町72番地

㉑ 代 理 人 弁 理 士 三 澤 正 義

#### 明 細 書

#### 1. 発明の名称

試薬容器攪拌システム

#### 2. 特許請求の範囲

(1) 抗原又は抗体を結合させた微小粒子が液状試薬として収納された容器を攪拌する試薬容器攪拌システムにおいて、前記容器内の微小粒子が均一に分散された状態で試薬を分取するため、配置されている複数の試薬容器の中から試料の測定項目選択情報に基いて特定の試薬容器を選択し、試薬分取前にその試薬容器を予め強制的に攪拌することを特徴とする試薬容器攪拌システム。

(2) 試薬の種類に応じて強制攪拌の標準インターバルを有し、この標準インターバルを越えないように自動的に複数の試薬容器を順次強制攪拌し、常に分取可能状態を保持しておく請求項1記載の試薬容器攪拌システム。

#### 3. 発明の詳細な説明

[発明の目的]

(産業上の利用分野)

本発明は、抗原又は抗体を結合させた微小粒子が液状試薬として収納された容器を攪拌する試薬容器攪拌システムに関する。

(従来の技術)

サンプル(検体)中の特定の抗原量の定量分析には従来の放射性元素を用いるRIA(ラジオイムノアッセイ)法が行われている。しかしこのRIA法は放射性元素を用いるために、専用の機器を設置し、資格を有するオペレータが操作を行わなければならない、しかも廃棄物の処理に注意を要する等の煩わしさがある。

このためRIA法に代わり酵素反応を利用して分析を行うようにしたEIA(エンザイムイムノアッセイ)法が行われてきている。そして最近になってこのEIA法の中でも、抗体固定化担体を用いてこの担体をサンプル中の抗原と反応させ、担体と反応しない不要な抗原は除去するようにしたいわゆるB/F分離を行うようにしたヘテロジニアス系反応を利用した方法が広く採用されている。この中でも担体として特に微小粒子を用

いるEIA法は、例えばアボット (ABBOTT) 社の0.5  $\mu\text{m}$ 程度のIMXのような微小粒子を用いる方法と、2乃至3  $\mu\text{m}$ 程度の磁性体を核とした磁性微粒子 (Magnetic Particle; 以下MPと称する) を用いる方法が、迅速検査という点で注目されている。

ここで前者の微小粒子を用いる方法は、粒子が小さいので分散性が良いが、B/F分離時の集合性が悪く特殊フィルタを使用して集めて洗浄する作業が必要になる。一方、後者のMPを用いる方法は、磁石でMPを容器の中で集合させて溶液を排出するB/F分離方式をとっており、この場合は反応容器として生化学分析で用いているものと同じものを使えるというメリットがある。

第4図及び第5図はこれらの方法で用いられる粒子の分散率を示すもので、第4図は磁石でMPを集合させる場合で粒子径の違いによる分散率の経時的变化を示し、第5図は自然放置による分散率の経時的变化を示している。各特性から明らかに、径の大きな粒子ほど集合に要する時間

は少なくなる。

第6図は特にMPを用いたEIA法の原理を説明するもので、先ず第一抗体 (第一試薬) 2が固定されたMP1の溶液が用意され、これに測定すべき抗原3を含んだサンプル4を収納することにより第一の抗原・抗体反応が生じて抗原3の一部は第一抗体2に結合される。結合しない抗原3'はフリー状態で存在している。従って磁石を用いMP1を吸着することにより集合させた状態でフリーの抗原3'を除去し、いわゆるB/F分離を行う。次に酵素5で標識された第二抗体 (第二試薬) 6を収納することにより第二の抗原・抗体反応が生じて、測定したい抗原3はMP1と酵素標識抗体6の一部と結合してサンドイッチ状にされる。結合しない酵素標識抗体6'はフリー状態で存在している。従って前記同様に磁石を用いることによりB/F分離を行って、フリーの酵素標識抗体6'を除去する。

次にこれに基質液 (第三試薬) 7を収納することにより第三の反応いわゆる酵素反応が生じて反

応生成物8が生成される。この抗原3には酵素5が結合されているので、第三の反応状態を吸光度によって測光することにより、酵素5の量に比例した抗原3の量が測定できることになる。

(発明が解決しようとする課題)

ところでMPを用いたEIA法は、通常の反応容器を利用して磁石でB/F分離が容易に行えるが、MPを液状試薬として分析装置にセットしたまま放置しておくと、MPが容器の底へ沈殿してしまうので容器内でMPの濃度分布が生ずるという問題がある。このためサンプルと反応させるため容器からMP試薬を分取するとき、分取位置によってMPの濃度が異なるので測定データにばらつきを示している。第5図における実線の特性はこの様子を示している。

MPは通常磁性体を核として外側がスチロール等のプラスチックでコーティングされ、これに所定の抗体を化学的に結合させてあるが、比較的粒子径が大きいため沈殿し易い性質を有している。

本発明は以上のような問題に対処してなされた

もので、分析のための試薬分取時粒子を均一に分散させるようにした試薬容器攪拌システムを提供することを目的とするものである。

[発明の構成]

(課題を解決するための手段)

上記目的を達成するため本発明は、抗原又は抗体を結合させた微小粒子が液状試薬として収納された容器を攪拌する試薬容器攪拌システムにおいて、前記容器内の微小粒子が均一に分散された状態で試薬を分取するため、配置されている複数の試薬容器の中から試料の測定項目選択情報に基づいて特定の試薬容器を選択し、試薬分取前にその試薬容器を予め強制的に攪拌することを特徴とするものである。

(作用)

試料の測定項目選択情報に基づいて多数配置されている試薬容器の中から特定のものを選んで、試薬分取前にこの試薬容器を強制的に攪拌する。これによって分析のための試薬収納時は粒子は均一に分散されているので、測定データにばらつき

は生じない。

(実施例)

以下図面を参照して本発明の実施例を説明する。

第1図は本発明の試薬容器攪拌システムの実施例を示す斜視図で、10は回転テーブルで図示しない駆動源によって矢印方向に回転可能に構成され、この円周に沿って各々異なった試薬が収納されている試薬ボトル11が複数着脱可能に構成されている。各試薬ボトル11は回転テーブル10の所定位置に設けられた孔内に弾性体12を介して挿入されている。13は上下ストッパーである。

回転テーブル10の下方には攪拌機構14が配置されている。15は弾性体受けで、回転テーブル10上に配置されている試薬ボトル11の特定回転位置の下方に配置され、この特定回転位置の試薬ボトル11を受けて支持するためのものである。この弾性体受け15は試薬ボトル11に衝撃を与えないように、この衝撃を吸収する弾性体から構成されている。この弾性体受け15は偏心さ

おり、このプログラムに基いて攪拌モータ18を駆動するタイミング及びインターバルを制御する。これらタイミング及びインターバルは試薬の種類、測定項目選択情報等に応じて決定される。各試薬ごとに攪拌のための標準インターバルが決定され、攪拌を行う場合は各々標準インターバルを越えないように制御される。

次に本実施例の作用を第2図のフローチャートを参照して説明する。

ステップAでは試薬毎の標準インターバルを定めた試薬情報が得られ、ステップBでは項目選択情報により、これから使用される試薬が何かという情報が得られる。またステップCで攪拌インターバルがチェックされる。このチェックは予め各試薬ごとに決定されている標準インターバルに基づいて行われる。

攪拌インターバルが標準インターバルを越えない場合、フローはステップDに進んで攪拌は行われない。攪拌インターバルが標準インターバルを越えている場合、フローはステップEに進みこ

れたスライド軸16を介して軸受け17によって支持されている。

18は攪拌モータでこの駆動プーリ20からベルト19を介して、前記スライド軸16に固定されている駆動プーリ21に回転力を伝達して、前記試薬ボトル11を振動させることにより攪拌させるためのものである。22は上下モータでこのモータ軸23にはリードスクリュー24が取付けられており、このリードスクリュー24にはアーム25が係合されている。上下モータ22が回転するとリードスクリュー24のスクリューに従ってアーム25が上下動することになる。

アーム25の一端25aはストッパー軸26に係合されると共に、他端25bはU字状に形成されていてこのU片の内側で前記スライド軸16と接触可能に配置されている。このような配置により弾性体受け15はアーム25の他端25bを介して上下動可能となる。

27はCPU(中央演算処理装置)で攪拌モータ18を駆動するためのプログラムが格納されて

て該当試薬の攪拌が後述のような具体的方法によって行われる。次にステップFにおいて攪拌した最新時刻が記録され、分析時の情報として用いられる。以下フローはステップCに戻って攪拌ごとに同様な動作が繰返される。なおステップGのように必要なときいつでも攪拌が行われるように、攪拌システムは24時間待機状態に保たれる。

攪拌に要する時間は分析のサイクルタイム以上になることもある。例えば600テスト/Hの分析を行う場合1サイクルタイムは6秒となるが、第3図のAのようにこの6秒以上になる場合がある。これは特にインターバルが長くて沈殿している時間が長い場合が該当する。また一度十分に分散させると2乃至3 $\mu$ mのMP粒子の場合5分間位は分散性が保たれている場合が多い。

例えば5分間にわたり分散性が保てる試薬6種類を第1図の各試薬ボトル11a乃至11fに用意したとする。1個の試薬ボトルの攪拌時間として15秒が必要であるとすると、300テスト/Hの分析装置では1サイクルタイムは12秒とな

るので、1サイクルタイム内では攪拌できない。

そのため測定項目選択情報により予め3サイクル使って15秒の攪拌時間を確保する。一度分散したものは5分間分散性が保てるので、そのままでは攪拌が不要となる。

すなわち1種類の試薬の攪拌に3サイクル、36秒使用したとすると、6種類では36秒×6＝3分36秒となり、5分間の保持時間に含めることができる。

以上は一例であり攪拌時間を制御することにより短縮することもでき、また分散性を向上させれば攪拌のインターバルを長く取ることができる。

このように種々の攪拌を行う場合、これらの攪拌の情報を予め第1図におけるCPU27に与えておくことにより、各ケースに応じた攪拌を行わせることができる。すなわち攪拌が必要な場合、第1図のように情報に基づいてCPU27によって回転テーブル10、攪拌モータ18、上下モータ22を制御すると、攪拌すべき試薬ボトル11は攪拌機構14の弾性体受け15上方の回転位置で

停止する。

続いて攪拌モータ18及び上下モータ22が駆動されることにより、弾性体受け15はアーム25によって上昇され、所望の試薬ボトルを保持する。これによって攪拌モータ18からの回転力は、弾性体受け15によって試薬ボトルを振動させて攪拌させるようになる。必要な攪拌が終了すると上下モータ22によって弾性体受け15は下降される。以下振動が必要なことに同様な動作が繰返される。

このように本実施例によれば、分析にあたって試薬分取前に試薬ボトルを強制的に攪拌させるので、MPのような微小粒子を均一に分散させることができるため、測定のばらつきを改善することができる。

なお攪拌をする場合、攪拌子を外部から試薬容器に挿入する方法は攪拌子に試薬が付着するので、十分な洗浄が必要となる。また投込み式のマグネット攪拌子は永久磁石を使うので磁石にMPが引きつけられて、自然放置時はもちろん回転中でも

試薬ボトルの底に沈着して付着する。また分散性を良くするために界面活性材を添加することが多いが、強力すぎる攪拌、振動は泡をたててしまうので分取時に適量の収納を不可能にする。以上のような理由で攪拌にはあまり激しくない振動を与えることができるパイプレータのようなものが最適である。

#### 〔発明の効果〕

以上述べたように本発明によれば、試薬容器を強制的に攪拌させて微小粒子を均一に分散させた状態で試薬分取を行うようにしたので、測定データのばらつきを改善することができる。

#### 4. 図面の簡単な説明

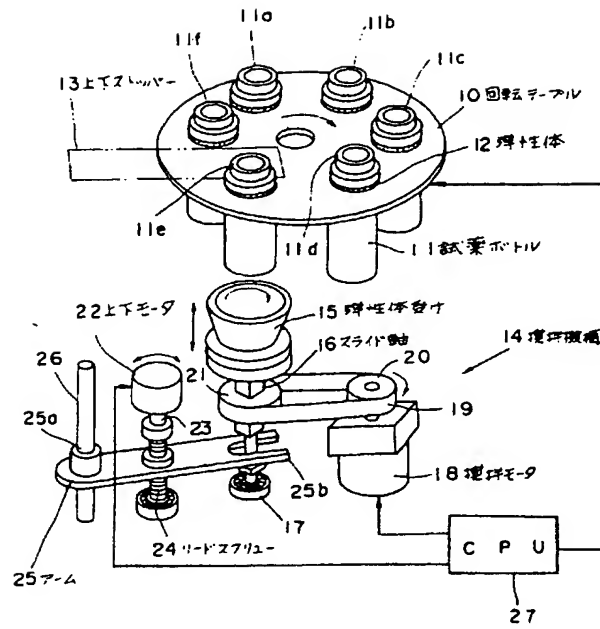
第1図は本発明の試薬容器攪拌システムの実施例を示す斜視図、第2図は本実施例の作用を説明するフローチャート、第3図は攪拌時間と分散時間の相互関係を示す説明図、第4図及び第5図は粒子径の違いによる分散率の経時的変化を示す説明図、第6図はEIA法の原理の説明図である。

10…回転テーブル、

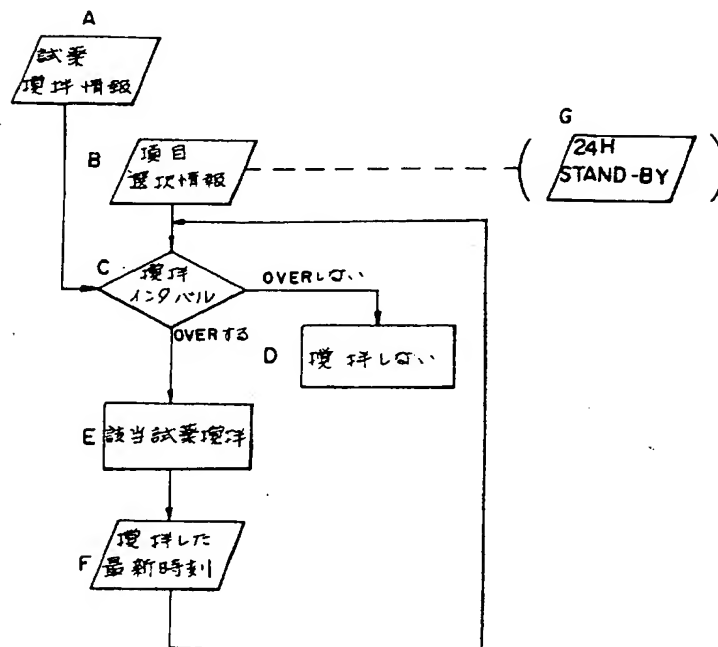
11、11a乃至11f…試薬ボトル、  
14…攪拌機構、15…弾性体受け、  
16…スライド軸、18…攪拌モータ、  
22…上下モータ、25…アーム、  
27…CPU（中央演算処理装置）。

代理人 弁理士 三 澤 正 義

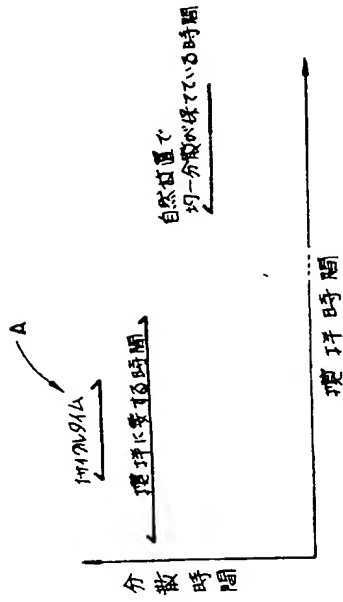




第 1 図



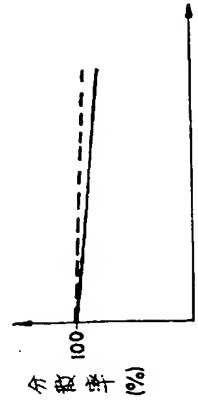
第 2 図



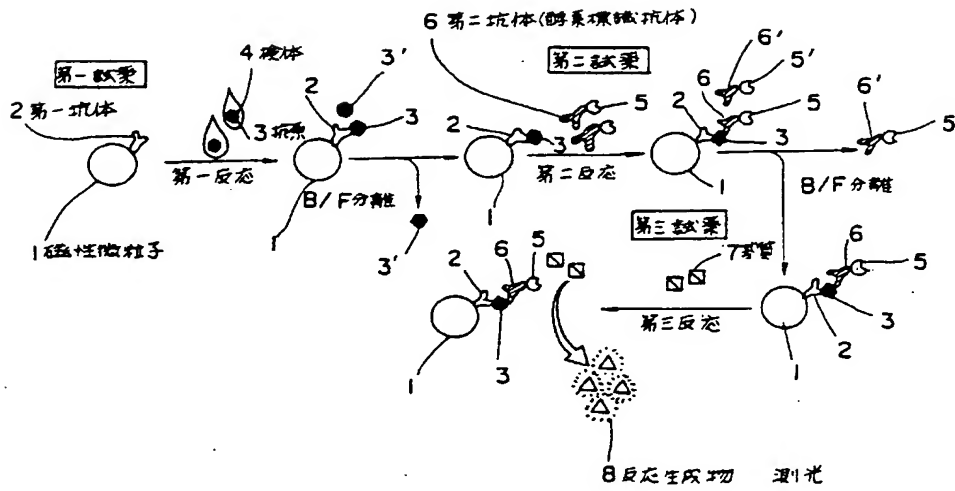
第3図  
--- 粒子径小  
— 粒子径大



第4図



第5図



第6図